

Вл.Я. Бекиш, В.И. Колмогоров,  
Л.Э. Бекиш

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСОКАРОЗА НА СОСТОЯНИЕ ГЕНОМА ХОЗЯИНА И СВОБОДНОРА- ДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЕМЕН- НИКАХ

Витебский государственный  
медицинский университет

*Установлено, что при терапии токсокароза целесообразно назначать мебендазол или альбендазол вместе с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов - антиоксидантов для предупреждения цитогенетических повреждений соматических и генеративных клеток хозяина, а также для нормализации свободнорадикальных процессов в семенниках. Лучшие результаты в этом отношении дает применение мебендазола совместно с бемитилом и комплексом витаминов антиоксидантов. Максимальным ларвоцидным эффектом обладает схема лечения мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов - антиоксидантов.*

Токсокароз – одно из паразитарных заболеваний человека с выраженной аллергической симптоматикой, диагностика которого крайне затруднена. Миграция личинок *Toxocara canis* вызывает также повреждения генома хозяина, что проявляется в увеличении числа клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках [3]. Для терапии токсокароза применяют мебендазол, альбендазол, тиабендазол (минтезол), фенбендазол, ивермектин, диэтилкарбамазин [7, 11, 10]. Полученные разными авторами данные об эффективности этих препаратов весьма противоречивы. По одним альбендазол является наиболее эффективным при терапии токсокароза [13], а по другим он уступает диэтилкарбамазину или вовсе малоэффективен в лечении этой инвазии [9]. Дозы и схемы введения препаратов значительно варьируют. Кроме того, имеются данные литературы о генотоксичности альбендазола [8], о по-

вышении мебендазолом числа микроядер, сестринских хроматидных обменов в клетках мышей *in vivo* [12] и снижении активности антиоксидантных ферментов у крыс [6].

Цель исследования – разработать эффективный способ защиты генома хозяина при экспериментальном токсокарозе на основе применения сочетанной (специфической, патогенетической, антимуtagenной) терапии. Помимо антигельминтиков мебендазола или альбендазола при комбинированной терапии были применены индометацин для снижения аллергических проявлений инвазии, антимутаген бемитил и комплекс витаминов (А, С, Е,  $\beta$ -каротин) в качестве антиоксидантов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 220 мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г, разделенных на две группы: первая – контроли на препараты (К) в количестве 110 шт., вторая (Т) – 110 животных, зараженных инвазионными яйцами *T. canis* в дозе 20 штук на 1 г массы тела [1]. Для терапии токсокароза были использованы: мебендазол (М) – трехкратно внутрижелудочно в дозе 75 мг/кг (Вермокс, “Gedeon Richter”, Венгрия); альбендазол (А) – трехкратно внутрижелудочно в дозе 15 мг/кг (Россия); индометацин (Ин) – трёхкратно внутрижелудочно в дозе 2.14 мг/кг (“Pharmachim”, Болгария); бемитил (Б) – трехкратно внутрижелудочно в дозе 20 мг/кг (Россия), который относится к классу фармакологических средств актопротекторов с выраженными антимутагенными свойствами [5]; витамины (В) – А в дозе 1 мг/кг, Е – 80 мг/кг, С – 200 мг/кг и  $\beta$ -каротин – 3.6 мг/кг трёхкратно подкожно или внутримышечно.

Первая группа (К) состояла из 11 подгрупп по 10 животных в каждой: интактный контроль (КИ); контроли на мебендазол (К+М), альбендазол (К+А), мебендазол с индометацином (К+М+Ин), альбендазол с индометацином (К+А+Ин), мебендазол с бемитилом (К+М+Б), альбендазол с бемитилом (К+А+Б), мебендазол с индометацином и комплексом вита-

минов (К+М+Ин+V), альбендазол с индометацином и комплексом витаминов (К+А+Ин+V), мебендазол с бемитилом и комплексом витаминов (К+М+Б+V), альбендазол с бемитилом и комплексом витаминов (К+А+Б+V). Животных умерщвляли на 4 день от начала введения препаратов.

Инвазированные животные второй группы (Т) делились на одиннадцать подгрупп по 10 мышей в каждой. Первая подгруппа – чистая инвазия (ТЧ) лечение не получала. Остальные подгруппы были пролечены с 27 по 29 дни от начала заражения мебендазолом (Т+М), альбендазолом (Т+А), мебендазолом с индометацином (Т+М+Ин), альбендазолом с индометацином (Т+А+Ин), мебендазолом с бемитилом (Т+М+Б), альбендазолом с бемитилом (Т+А+Б), мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов (Т+М+Ин+V), альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов (Т+А+Ин+V), мебендазолом с бемитил и комплексом витаминов (Т+М+Б+V), альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов (Т+А+Б+V). Всех животных умерщвляли на 30 день инвазии.

Для оценки цитогенетических изменений ставили микроядерные тесты в клетках костного мозга [14] и семенников [2]. У каждого животного исследовались по 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), 1000 нормохроматофильных эритроцитов (НХЭ), а также по 200 сперматогониев (СГ), сперматоцитов (СЦ), сперматид (СТ) и определялись количества этих клеток с микроядрами (МЯ). Микроскопические исследования выполнены на микроскопе DMRB фирмы Leica при увеличении 1200х.

Для анализа протекания свободно-радикальных процессов у каждого животного учитывали изменения уровней малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), а также активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах семенников с применением стандартных спектрофотометрических методик.

Для оценки эффективности терапии инвазии в тушке животного (без шкурки) определяли общее количество личинок

токсокар методом переваривания в искусственном желудочном соке [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У интактного контроля (КИ) среднее число микроядродержащих ПХЭ составило  $0.8 \pm 0.29$ , НХЭ –  $0.5 \pm 0.22$ , СГ, СЦ и СТ – от  $0.5 \pm 0.27$  до  $0.3 \pm 0.21$ . В других контрольных сериях достоверное отличие от этих показателей наблюдалось только в количестве ПХЭ с МЯ у животных, получавших мебендазол или альбендазол. В подгруппе К+М оно составляло  $1.8 \pm 0.37$ , а в подгруппе К+А –  $2.5 \pm 0.22$ . Введение животным остальных контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту числа клеток костного мозга и семенников с МЯ по сравнению с интактным контролем. В семенниках концентрации продуктов перекисного окисления липидов были для ДК –  $170.51 \pm 2.21$  нМ/г липидов, МДА –  $1260.72 \pm 21.42$  нМ/г белков, а активность каталазы составила  $3.67 \pm 0.14$  мкМ/г ткани в 1 мин и СОД –  $109.02 \pm 0.67$  Ед/г ткани в 1 мин. При введении контрольным животным антигельминтиков в сочетании с индометацином или бемитилом концентрации продуктов перекисного окисления и активности ферментов-антиоксидантов не изменялись по сравнению с интактным контролем ( $P > 0.05$ ). У мышей подгрупп К+М+Ин+V, К+А+Ин+V, К+М+Б+V, К+А+Б+V концентрации ДК и МДА достоверно снижались в среднем на 25 - 37 %, а активности СОД и каталазы не изменялись по сравнению с данными подгруппы КИ.

У инвазированных животных, не получавших лечения (ТЧ), среднее количество ПХЭ с МЯ составило  $4.2 \pm 0.37$ , НХЭ –  $1.2 \pm 0.2$ , СГ –  $1.4 \pm 0.24$ , СЦ –  $1.6 \pm 0.40$ , что достоверно было выше, чем у интактного контроля, а количество микроядродержащих СТ ( $0.6 \pm 0.24$ ) не отличалось от данных подгруппы КИ. В семенниках концентрации ДК и МДА были выше ( $1086.92 \pm 4.88$  нМ/г липидов и  $2666 \pm 15.56$  нМ/г белков соответственно), а активности каталазы ( $0.77 \pm 0.04$  мкМ/г ткани 1 мин) и СОД ( $61.11 \pm 1.96$  Ед/г ткани 1 мин) ниже,

чем у интактного контроля ( $P < 0.01 - 0.04$ ). Число личинок у зараженных, не получавших лечения, мышей в среднем составило  $248.7 \pm 9.5$  или 62.18 % от общего числа введенных инвазионных яиц токсокар.

В группе зараженных животных, получавших мебендазол (Т+М), число ПХЭ с МЯ было ниже по сравнению с чистой инвазией в 1.8 раза ( $P < 0.05$ ) и достоверно было выше по сравнению с интактным контролем. Число микроядеросодержащих НХЭ, СГ и СЦ было в 1.5, 2 и 2 раза соответственно ниже, чем у нелеченных животных ( $P < 0.05$ ) и достоверно не отличались от данных подгруппы КИ. В гомогенатах семенников концентрации ДК, МДА снизились по сравнению с показателями подгруппы ТЧ, но были выше, чем у интактного контроля ( $P < 0.01$ ). Активности каталазы и СОД достоверно были ниже на 31.5 %, чем в подгруппе КИ, и не отличались от данных чистой инвазии. Терапия мебендазолом снизила число личинок токсокар на 39.64 % по сравнению с зараженными, не получавшими лечения животными ( $P < 0.01$ ).

У инвазированных животных, получавших альбендазол, число ПХЭ с МЯ в 3.9 раза было выше, чем у интактного контроля, но не отличалось от показателя у мышей, не получавших лечения. Количество микроядеросодержащих СЦ ( $1.0 \pm 0.22$ ) достоверно было выше, чем у животных подгруппы КИ. Количества НХЭ, СГ и СТ с микроядрами не отличались от показателей интактного контроля ( $P > 0.05$ ). Концентрации ДК и МДА в гомогенатах семенников на 46.14 % и 27.16 % соответственно были ниже, чем в подгруппе ТЧ, но достоверно превышали данные подгруппы КИ. Активность каталазы повысилась на 23.12 % по сравнению с чистой инвазией, но на 29 % она была ниже, чем у интактного контроля ( $P < 0.01$ ). Уровень активности СОД достоверно не изменялся по сравнению с показателем подгруппы КИ. Терапия альбендазолом снизила количество личинок токсокар у мышей на 18.73 % ( $P < 0.05$ ) по сравнению с данными чистой инвазии.

При проведении терапии мебендазолом с индометацином достоверно сни-

жались уровни микроядеросодержащих ПХЭ ( $2.1 \pm 0.26$ ) и СГ ( $0.7 \pm 0.18$ ) по сравнению с не леченными животными, но число ПХЭ с МЯ превышало этот показатель у интактного контроля ( $P < 0.05$ ). В гомогенатах семенников концентрации ДК и МДА снизились, а активность каталазы повысилась по сравнению с данными чистой инвазии. Однако эти показатели достоверно превышали аналогичные у интактного контроля. Активность СОД не изменялась по сравнению с уровнем у подгруппы КИ. Терапия мебендазолом с индометацином сопровождалась уменьшением числа личинок токсокар у мышей на 53.51 % по сравнению с зараженными, не получавшими лечения животными ( $P < 0.01$ ).

У инвазированных животных, получавших альбендазол с индометацином, количество ПХЭ с МЯ ( $2.6 \pm 0.20$ ) было достоверно ниже, чем у мышей подгруппы ТЧ, и выше, чем у интактного контроля. Число микроядеросодержащих СЦ ( $1.0 \pm 0.31$ ) в этой подгруппе также достоверно превышало контрольные показатели. В гомогенатах семенников концентрации ДК и МДА уменьшились, активность каталазы повысилась по сравнению с данными чистой инвазии. Однако эти показатели достоверно превышали аналогичные у интактного контроля, тогда как активность СОД не изменялась по сравнению с подгруппой КИ. Терапия альбендазолом с индометацином снизила число личинок токсокар у мышей на 51.75 % по сравнению с данными чистой инвазии ( $P < 0.01$ ).

При сочетанной терапии мебендазолом с бемитилом число микроядеросодержащих ПХЭ ( $2.0 \pm 0.31$ ) достоверно снижалось по сравнению с животными, не получавшими лечения, но превышало показатели интактного контроля ( $P < 0.05$ ). Уровни НХЭ, СГ и СЦ с МЯ у мышей достоверно не отличались от данных подгруппы КИ. Применение терапии мебендазолом с бемитилом характеризовалось достоверным снижением в семенниках концентрации МДА на 61.22 %, повышением активностей каталазы и СОД на 44 % по сравнению с данными чистой инвазии. Однако эти показатели отличались от данных интактного контроля ( $P < 0.01$ ). Концентрация

МДА в подгруппе Т+М+Б достоверно не отличалась от уровня незараженных животных. Лечение токсокароза мебендазолом с бемитилом обусловило снижение количества личинок токсокар у мышей на 59.26 % по сравнению с данными чистой инвазии.

Применение альбендазола с бемитилом привело к достоверному снижению только количества микроядродержащих ПХЭ ( $2.4 \pm 0.20$ ), но оно было достоверно выше, чем у интактных мышей. Число НХЭ, СГ и СЦ с МЯ не отличалось от данных подгруппы КИ ( $P > 0.05$ ). Применение терапии альбендазолом с бемитилом характеризовалось достоверным снижением концентрации ДК на 66.85 %, повышением активности каталазы на 49.53 % по сравнению с данными чистой инвазии, но эти показатели отличались от данных интактного контроля ( $P < 0.01$ ). Концентрация МДА и активность СОД в подгруппе Т+А+Б достоверно не отличались от уровней незараженных животных. Терапия альбендазолом с бемитилом снизила количества личинок токсокар у мышей более чем 51 % по сравнению с чистой инвазией ( $P < 0.01$ ).

Комбинированная терапия мебендазолом, индометацином с комплексом витаминов привела к достоверному по сравнению с нелечеными животными снижению количества микроядродержащих ПХЭ ( $1.9 \pm 0.26$ ) и СГ ( $0.6 \pm 0.2$ ). Однако число ПХЭ с микроядрами было выше, чем у интактного контроля ( $P < 0.05$ ). В семенниках животных концентрации ДК, МДА, активность СОД не отличались от таковых в подгруппе КИ, а активность каталазы была на 16.62 % ниже, чем у интактного контроля ( $P < 0.01 - 0.02$ ). При терапии токсокароза мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов наблюдалось достоверное снижение числа личинок у мышей на 74.8 % по сравнению с данными чистой инвазии.

В подгруппе зараженных животных, получавших альбендазол с индометацином и комплексом витаминов, количество микроядродержащих ПХЭ ( $2.1 \pm 0.26$ ) и НХЭ ( $0.4 \pm 0.2$ ) достоверно снижалось по сравнению с данными чистой инвазией. Число

ПХЭ и СЦ с МЯ было выше, чем у интактного контроля ( $P < 0.05$ ). В семенниках концентрации ДК, МДА, активность СОД и каталазы не отличались от таковых в подгруппе КИ ( $P > 0.05$ ). Количество личинок токсокар у животных, получавших лечение альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов, было достоверно ниже на 64.69 % по сравнению с зараженными, не получавшими лечения мышами.

При совместном введении мебендазола, бемитила и комплекса витаминов число микроядродержащих ПХЭ, НХЭ, СГ и СЦ достоверно не отличалось от показателей интактного контроля. В семенниках концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активности обоих ферментов-антиоксидантов не отличались от показателей подгруппы КИ ( $P > 0.05$ ). Лечение висцерального токсокароза мебендазолом с бемитилом и комплексом витаминов достоверно снизило количество личинок у мышей на 69.56 % по отношению к данным чистой инвазии.

При введении мышам второй группы альбендазола с бемитилом и комплексом витаминов наблюдалось достоверное снижение, количества микроядродержащих ПХЭ ( $2.0 \pm 0.32$ ) и НХЭ ( $0.4 \pm 0.24$ ), а также СГ ( $0.6 \pm 0.24$ ) и СЦ ( $0.6 \pm 0.24$ ) по сравнению с нелечеными животными. Эти показатели приближались к контрольным, за исключением ПХЭ с микроядрами, число которых достоверно отличалось от контрольного ( $P < 0.05$ ). В гомогенатах семенников концентрации ДК и МДА достоверно были ниже, а активности ферментов - антиоксидантов не отличались при сравнении с данными интактного контроля. Количество личинок токсокар у животных, получавших лечение альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов, было достоверно ниже более чем на 63 % по сравнению с зараженными, не получавшими лечения мышами.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При введении антигельминтика мышам-самцам линии СВА было установлено, что мебендазол и альбендазол обладают кластогенным и анеугенным воздей-

ствиями на соматические клетки, что подтверждается увеличением числа ПХЭ с МЯ. Однако эти препараты не оказывают влияния на цитогенетические показатели клеток семенников, а также концентрации в них МДА, ДК и активности каталазы и СОД. Этот факт можно объяснить наличием гематотестикулярного барьера в гонадах. Введение контрольным животным мебендазола или альбендазола в сочетании с индометацином, бемитилом и витаминным комплексом или при применении всех выбранных препаратов одновременно не вызвало достоверного увеличения цитогенетических повреждений как в соматических, так и в генеративных клетках животных по сравнению с данными интактного контроля (КИ). Эти данные подтверждают отсутствие генотоксического эффекта у примененных комбинаций лекарств. У мышей, которым вводили комбинации разных препаратов, не было установлено нарушения протекания свободнорадикальных процессов в семенниках.

У инвазированных животных, не получавших лечения, на 30 день инвазии установлено достоверное увеличение числа микроядродержащих ПХЭ, НХЭ, СГ и СЦ, что согласуется с данными, полученными нами ранее [3]. В гомогенатах семенников этих животных был отмечен рост концентрации ДК, МДА и снижение активности каталазы и СОД.

Применение мебендазола для терапии токсокароза приводило к достоверному снижению числа ПХЭ и СГ с микроядрами. Однако количество микроядродержащих ПХЭ достоверно превышало данные интактного контроля. Альбендазол приводил к недостоверному снижению числа цитогенетических повреждений в НХЭ, СГ, а количество микроядродержащих ПХЭ и СЦ оставалось достоверно более высоким, чем в интактном контроле. Это может быть обусловлено мутагенным действием самих антигельминтиков, а также усилением сенсibilизации организма хозяина за счет выделения эндогенных антигенов при гибели личинок. В семенниках зараженных мышей, пролеченных мебендазолом или альбендазолом, концентрации продуктов перекисного

окисления липидов были выше, а активности ферментов - антиоксидантов ниже, чем у интактного контроля. При сравнительном анализе ларвоцидного воздействия антигельминтиков было установлено, что мебендазол более чем в 2 раза уменьшал число личинок токсокар в тушках мышей, чем альбендазол.

При использовании мебендазола или альбендазола совместно с индометацином или бемитилом достоверно отмечалось снижение число микроядродержащих ПХЭ, а также СГ в подгруппах Т+М+Ин и Т+М+Б и СЦ в подгруппе Т+М+Б. Однако количество ПХЭ с МЯ в этих подгруппах и СЦ с МЯ в подгруппе Т+А+Ин было достоверно выше, чем у интактного контроля. В гомогенатах семенников мышей вышеуказанных подгрупп была отмечена только нормализация концентрации МДА при терапии мебендазолом или альбендазолом в сочетании с бемитилом до уровня подгруппы КИ. Применение антигельминтиков в сочетании с индометацином или бемитилом более чем в 2 раза снижало количество личинок токсокар у мышей по сравнению с зараженными, не получавшими лечения, животными.

При комбинированной терапии мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов все исследовавшиеся показатели не превышали уровни интактного контроля, кроме микроядродержащих ПХЭ. В семенниках отмечалась нормализация концентраций продуктов перекисного окисления липидов и активности СОД по сравнению с интактным контролем, тогда как активность каталазы оставалась сниженной. При данном варианте комбинированной терапии был достигнут наилучший ларвоцидный эффект комбинации препаратов. Этот вывод подтверждается максимальным снижением числа личинок токсокар у мышей на 74.8 % по сравнению с зараженными нелеченными животными.

При сочетанной терапии альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов наблюдалась нормализация процессов формирования микроядер как в генеративных, так и в соматических клетках хозяина до показателей интактного контроля, кро-

ме числа микроядродержащих ПХЭ, которое превышало уровень подгруппы КИ. В семенниках активности каталазы и СОД не отличались, а концентрации МДА и ДК были ниже по сравнению с интактным контролем. Количество личинок токсокар у мышей снизилось на 63 % по сравнению с данными чистой инвазии.

Терапия альбендазолом, индометацином и комплексом витаминов приводила к снижению большинства показателей, однако количество ПХЭ и СЦ с микроядрами было достоверно выше, чем в интактном контроле. В семенниках наблюдалась полная нормализация протекания свободнорадикальных процессов, а среднее количество личинок токсокар у мышей снизилось почти на 65 %.

У инвазированных животных, получавших мебендазол, бемитил и комплекс витаминов, все исследованные цитогенетические данные и показатели протекания свободнорадикальных процессов достоверно не отличались от интактного контроля, а количество личинок токсокар в тканях мышей снизилось более чем 69 %. Положительный эффект этого варианта комбинированной терапии можно объяснить высоким ларвоцидным действием мебендазола [7], антирадикальной и антикластогенной активностями бемитила [5] и комплекса витаминов.

Таким образом можно констатировать, что при терапии токсокароза целесообразно назначать помимо антигельминтика индометацин или бемитил и комплекс витаминов для снижения числа цитогенетических повреждений в клетках хозяина и нормализации свободнорадикальных процессов, причем наилучшие результаты дает применение мебендазола с бемитилом и комплексом витаминов.

## ВЫВОДЫ

1. Инвазия личинками токсокар сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина, что характеризуется увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и снижением активности ферментов антиоксидантов

(каталазы, СОД). Нарушение хода свободнорадикальных процессов в гонадах животных при токсокарозе, по-видимому, является одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина.

2. Мебендазол обладает более сильным ларвоцидным действием при лечении токсокароза в отличие от альбендазола. Однако применение как мебендазола, так и альбендазола не устраняет цитогенетические повреждения и нарушения свободнорадикальных процессов в организме хозяина при токсокарозе.

3. Применение одного мебендазола или альбендазола, а также их сочетания с индометацином или с бемитилом при токсокарозе не позволяет полностью защитить геном хозяина и стабилизировать свободнорадикальные процессы в гонадах зараженных животных.

4. Лечение экспериментального токсокароза мебендазолом в сочетании с бемитилом и комплексом витаминов-антиоксидантов (А, Е, С и  $\beta$ -каротина) в терапевтических дозах является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением количества клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках хозяина и нормализацией свободнорадикальных процессов в мужских гонадах до уровня интактного контроля.

5. Максимальным ларвоцидным действием обладает комбинированная терапия экспериментального токсокароза мебендазолом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов (А, Е, С и  $\beta$ -каротин) в терапевтических дозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бекиш Вл. Я., Бекиш Л. Э., Колмогоров В. И. Экспериментальная модель висцерального токсокароза // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации (Матер. конф. студентов и молодых ученых). - Витебск. - 2000. - С.26-29.
2. Бекиш В.Я., Побяржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семен-

никах мышей // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 58-ой науч. сессии ВГМУ). - Витебск. - 2003. - С. 4-5.

3. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов // Весці нац. акадэміі навук Беларусь - 2001. - № 2. - С. 77-81.

4. Бекиш О.-Я.Л., Бурак И.И., Острейко Н.Н. Экспериментальный трихинеллез: методы воспроизведения модели // Деп. во ВНИИМИ, № Д-5592, 20.9.82. - 20 с.

5. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены – скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. - М.: Медицина. - 1998. - С. 242-247.

6. Толстой В.А., Заяц Р.Г., Морозкина Т.С. Перекисное окисление липидов при трихинеллезной инвазии и возможность его коррекции антиоксидантами в эксперименте // Здоровоохранение. - 2001. - №10. - С. 9-12.

7. Тумольская Н. Токсокароз человека // Врач. - 1997. - №9. - С. 11-12.

8. Asteinza J., Espinoza-Aquirre J. J. Hepatic cytochrome P450 (CYP) levels in the rat after albendazole treatment // Environ. and Mol. Mutagenes. - 1998. - Vol. 31, Suppl. №29. - P. 55.

9. Cretu C.M., Radulescu S., Popa L., Ristea L.E., Michailescu P., Ifrim S. Usefulness of specific chemotherapy in human toxocarosis // Acta parasitologica. - 2000. - V. 45. - №3. - P. 139.

10. El Nassery S., Abou El Naga I., El Temsahy M., Helal S. Evaluation of the chemotherapeutic effect of ivermectin on *Toxocara canis*. In vivo and in vitro studies // Acta parasitologica. - 2000. - V. 45. - №3. - P. 141.

11. Hřčková G., Velebny S., Tomasovičova O., Dubinsky P., Obwaller A. Treatment of larval toxocarosis with fenbendazole incorporated into "stealth" liposomes and glucan // Acta parasitologica. - 2000. - V. 45. - №3. - P. 139.

12. Mudry M., Gadano A., Gonzalez M., Carballo M. Mutagenesis quimico: Riesgo y beneficio en el consume de antiparasitarios // Interciencia. - 1995. Vol. 20, № 4. - P. 204-211.

13. Pawlowski Z. Toxocarosis in humans clinical expression and treatment dilemma // J. Helminthol. - 2001. - Vol. 75. - №4. - P. 299-305.

14. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Res. - 1975. - Vol. 31, №L - P. 9-16.

## SUMMARY

Bekish V.I., Kolmogorov V.I., Bekish L.E.

## THE INFLUENCE OF COMBINED THERAPY OF EXPERIMENTAL TOXOCAROSIS ON STAY OF HOST GENOME AND FREE RADICALS PROCESS IN TESTICLES

Is established, that to give the mebendazole or albendazole together with indometacin or bemitile and complex of vitamins - antioxidants at therapy of toxocarosis is expedient for the prevention cytogenetic damages in somatic and germ cells of the host, and for normalization of free radicals process in testicles. The best results in this respect are giving by application mebendazole together with bemitile and complex of vitamins - antioxidants. The maximal larvakilled effect has the circuit of mebendazole with indometacin and complex of vitamins - antioxidants treatment.